

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
13 février 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/012403 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

G01N 15/14

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : CANTON,
Michel [FR/FR]; 92, rue Marius Auphan, F-92300 Levallois-
Perret (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/02791

(22) Date de dépôt international : 2 août 2002 (02.08.2002)

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0110380

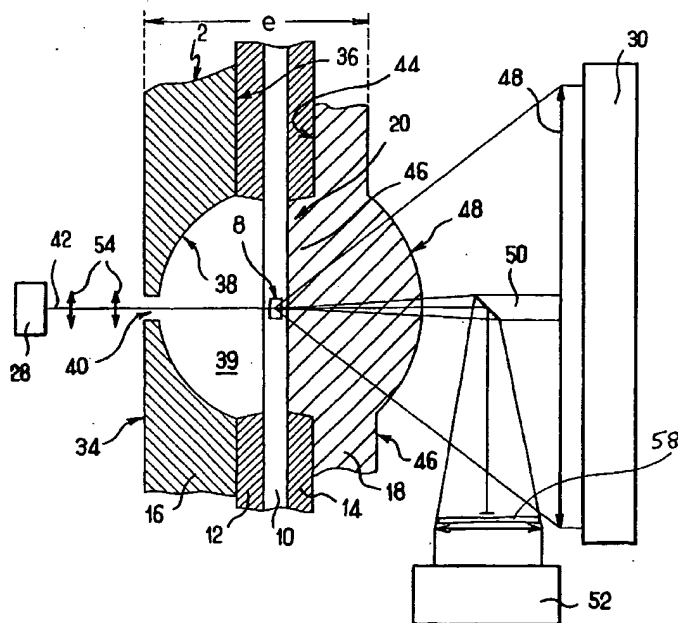
2 août 2001 (02.08.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : BIO-
CYTEX [FR/FR]; 140, chemin de l'Armée d'Afrique,
F-13010 Marseille (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DEVICE FOR ANALYSING A SAMPLE IN PARTICULAR BY FLOW CYTOMETRY

(54) Titre : DISPOSITIF POUR L'ANALYSE D'UN ECHANTILLON NOTAMMENT PAR CYTOMETRIE DE FLUX



(57) Abstract: The invention concerns a device for analysing a sample comprising a sample receptacle (8) and a mirror (38), the mirror (38) comprising a break (40) such that a light beam (42) can pass through the mirror to reach the receptacle (8). The invention also concerns an assembly for analysing a sample comprising a device (2) and an equipment having a removable housing for receiving the device and a light source, the source being adapted to emit a light beam (42) passing through the mirror (38) to reach the receptacle (8) when the device is in the housing.

[Suite sur la page suivante]

WO 03/012403 A1



(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne un dispositif pour l'analyse d'un échantillon comprenant un réceptacle d'échantillon (8) et un miroir, le miroir (38) présentant une discontinuité (40) de sorte qu'un rayon lumineux (42) peut traverser le miroir pour arriver jusqu'au réceptacle (8). L'invention concerne également un ensemble pour l'analyse d'un échantillon comprenant un dispositif (2) et un appareillage présentant un logement de réception amovible du dispositif et une source de lumière, la source étant apte à émettre un rayon lumineux (42) traversant le miroir (38) pour arriver jusqu'au réceptacle (8) lorsque le dispositif est dans le logement.

**« Dispositif pour l'analyse d'un échantillon notamment par
cytométrie de flux »**

L'invention concerne les dispositifs d'analyse d'un échantillon, notamment par cytométrie de flux.

La cytométrie de flux est aujourd'hui couramment utilisée dans des domaines variés (médecine, agroalimentaire, biotechnologies, environnement) pour l'analyse de différents composés tels que des cellules, des macromolécules, etc. La cytométrie de flux peut par exemple être mise en œuvre de la façon suivante.

Les cellules (particules) à analyser sont centrées par un système de veine liquide dans l'axe d'un jet liquide. Elles passent individuellement, à raison de quelques milliers par seconde, au travers d'un rayon laser focalisé sur l'axe du jet et induisent ainsi un certain nombre de signaux lumineux.

Des systèmes optiques appropriés récupèrent la lumière laser diffusée dans un angle solide entre $0,5^\circ$ et 15° (scatter axial) et la lumière émise perpendiculairement au jet et au rayon laser (scatter perpendiculaire, fluorescences). Un ensemble de miroirs et de filtres optiques permet de décomposer les signaux collectés selon leur longueur d'onde (par exemple fluorescences verte et rouge de l'orangé d'acridine). Les signaux optiques transformés en signaux électriques par des photodétecteurs sont traités dans des circuits électroniques spécialisés qui assignent à chaque cellule les intensités des signaux émis. Des distributions de fréquence mono- ou multi-dimensionnelles (histogrammes) donnent la répartition de la population de cellules analysée.

Un dispositif de ce type est par exemple décrit dans le document FR-2 325 038.

En vue de rendre plus souple l'utilisation de cette technique, il existe maintenant des dispositifs jetables ayant presque le format d'une carte de crédit et adaptés à recevoir un échantillon à analyser. Un tel dispositif peut être reçu de façon amovible dans un appareillage qui comprend la source lumineuse, les organes optiques et les moyens d'analyse des rayons lumineux émis par l'échantillon, ainsi que le système de fluide apte à

entraîner l'échantillon. Le système se connecte à la carte pour entraîner l'échantillon à travers une fenêtre d'analyse de celle-ci.

Certaines de ces cartes amovibles ont toutefois pour inconvénient que la quantité de la lumière collectée pour l'analyse est très inférieure à celle collectée dans un dispositif classique. En effet, dans ce dernier, les organes optiques tels que les lentilles sont généralement agencées très près de la veine d'analyse afin de collecter la plus grande quantité de lumière possible, c'est-à-dire suivant un angle solide le plus grand possible autour du point de la veine traversé par le rayon incident. Dans une carte amovible, en revanche, le caractère amovible oblige à prévoir un espacement minimal entre la veine et la lentille, ce qui entraîne une réduction de l'angle solide de collecte et donc une collecte moins importante.

Pour palier cet inconvénient, le document EP-1 058 939 propose d'intégrer à la paroi de la carte un organe optique tel qu'une lentille de collecte. Cette lentille pouvant être disposée très près de la veine, la quantité de lumière collectée se trouve accrue. Ce document propose également d'intégrer à la carte un élément réfléchissant. Un tel élément peut contribuer à augmenter la collecte de la lumière.

Un but de l'invention est d'accroître encore la quantité de la lumière pouvant être collectée dans le cadre d'un dispositif d'analyse.

A cet effet, on prévoit selon l'invention un dispositif pour l'analyse d'un échantillon au moyen d'un rayon lumineux comprenant un réceptacle d'échantillon et un miroir, le miroir présentant une discontinuité de sorte qu'un rayon lumineux peut traverser le miroir pour arriver jusqu'au réceptacle.

Ainsi, en ménageant dans le miroir une discontinuité pour le passage du rayon incident, il est possible d'étendre le miroir sur une grande superficie notamment de part et d'autre du rayon afin d'accroître encore la collecte de la lumière. Cet avantage est particulièrement utile dans les cartes d'analyse par cytométrie de flux, notamment si le miroir est intégré à la carte. Il est

également utile dans les systèmes de cytométrie sans élément amovible ou même d'autres domaines que l'analyse par cytométrie.

Le dispositif selon l'invention pourra présenter en outre au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5 - le miroir est fixé au réceptacle,
- le dispositif comprend une paroi externe définissant le miroir,
- le miroir est rapporté sur une paroi externe du dispositif,
- le dispositif a une forme essentiellement plate,
- le réceptacle s'étend parallèlement à une face principale du
- 10 dispositif, le miroir s'étendant au droit du réceptacle suivant une épaisseur e du dispositif,
- la discontinuité se trouve au droit du réceptacle suivant une épaisseur e du dispositif,
- la discontinuité est disposée de sorte que le rayon lumineux est
- 15 incliné par rapport à une épaisseur e du dispositif,
- le dispositif est agencé pour qu'un fluide s'écoule dans le réceptacle dans un sens prédéterminé, la discontinuité se trouvant dans une moitié amont du miroir par référence au sens d'écoulement,
- le dispositif comprend un substrat ayant une face formant le miroir,
- 20 cette face étant en contact avec un milieu différent de celui du substrat et s'étendant entre le substrat et le réceptacle,
- la face forme une cavité interne du dispositif,
- le dispositif comprend un substrat ayant une face formant le miroir et s'étendant en contact avec un milieu différent de celui du substrat, le
- 25 substrat s'étendant entre la face et le réceptacle,
- le milieu est un gaz,
- le miroir a une forme en portion de sphère,
- le dispositif est agencé pour que le rayon émerge du dispositif d'un
- côté du réceptacle opposé au miroir,
- 30 - le dispositif présente en outre un organe optique fixé au réceptacle,
- le réceptacle s'étend entre le miroir et l'organe optique,

- le dispositif comprend une paroi externe définissant l'organe optique,

- le réceptacle a une forme allongée,

- le dispositif comprend un réservoir de fluide,

5 - l'échantillon comprend un fluide, et

- il s'agit d'un dispositif d'analyse par cytométrie de flux.

On prévoit également selon l'invention un ensemble pour l'analyse d'un échantillon comprenant un dispositif et un appareillage présentant un logement de réception amovible du dispositif et une source de lumière, la source étant apte à émettre un rayon lumineux traversant le miroir pour arriver jusqu'au réceptacle lorsque le dispositif est dans le logement.

Cet agencement peut permettre de vérifier le bon positionnement de la carte dans son logement en mesurant l'intensité du rayon incident transmis à travers la carte, qui doit être maximale, et l'intensité du rayon réfléchi par le pourtour de l'orifice en direction de la source, qui doit être minimale.

Avantageusement, l'appareillage comprend des moyens d'analyse du rayon disposés de sorte que le dispositif s'étend entre la source et les moyens d'analyse lorsque le dispositif est dans le logement.

20 Avantageusement, l'ensemble comprend des moyens pour analyser un rayonnement provenant directement ou indirectement de la source de façon à déterminer si le dispositif est reçu à une position prédéterminée dans le logement.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront encore dans la description suivante de trois modes préférés de réalisation donnés à titre d'exemples non limitatifs. Aux dessins annexés :

- la figure 1 est une vue en perspective de principe d'un dispositif selon l'invention ;

- la figure 2 est une vue schématique d'un ensemble selon l'invention apte à recevoir le dispositif de la figure 1 ;

- la figure 3 est une vue en coupe transversale montrant la tranche du dispositif de la figure 1 et illustrant le premier mode préféré de réalisation ;

5 - la figure 4 est une vue analogue à la figure 3 dans laquelle les éléments identiques n'ont pas été représentés et illustrant le deuxième mode préféré de réalisation ;

- la figure 5 est une vue analogue à la figure 3 illustrant le troisième mode préféré de réalisation ;

10 - la figure 6 est une vue à plus grande échelle du détail D de la figure 5 ; et

- la figure 7 est une vue de l'organe 52 de la figure 3.

On a illustré à la figure 1 un dispositif selon l'invention sous la forme d'une carte 2. Cette carte a une forme en plan généralement rectangulaire et présente une longueur et une largeur analogues à celles d'une carte de
15 crédit, chacune de l'ordre de quelques centimètres. Elle présente une épaisseur e de l'ordre de quelques millimètres, par exemple 3 mm. Cette carte est de préférence transparente. Elle présente dans son épaisseur différents conduits 4 ainsi qu'un ou plusieurs compartiments 6, un ou plusieurs réservoirs 6, et/ou un ou plusieurs orifices 6 agencés en
20 communication de fluide mutuelle au moyen des conduits 4. La carte peut ainsi comprendre un ou plusieurs liquides stockés ou en circulation à l'intérieur de la carte. Le ou les orifices de la carte permettent d'agir sur l'intérieur de celle-ci pour introduire un liquide dans la carte, extraire un
25 liquide de la carte, ou faire circuler un liquide dans la carte. La carte comprend un conduit 8 sous la forme d'un capillaire en communication avec les autres conduits 4.

La carte comprend en référence à la figure 3 une paroi interne 10 et deux parois intermédiaires avant 12 et arrière 14 s'étendant de part et d'autre de la paroi interne 10. Cette dernière est donc prise en sandwich
30 entre les parois intermédiaires. La carte comprend en outre des parois externes avant 16 et arrière 18 s'étendant de part et d'autre du groupe des

trois parois 10, 12 et 14. Les cinq parois 10 à 18 ont des formes sensiblement identiques entre elles et correspondant généralement à la forme de la carte.

En regard du capillaire 8, les parois intermédiaires 12 et 14
5 présentent des découpes identiques et en regard l'une de l'autre formant une fenêtre 20 dans l'épaisseur de la carte.

D'une façon classique et qui ne sera détaillée ici, les parois 10, 12 et 14 sont formées par l'empilement de plusieurs feuilles présentant chacune des découpes internes adaptées pour que l'empilement des différentes
10 feuilles définisse à l'intérieur de la carte les éléments 4, 6, 8 et 20 précités. Une telle carte est connue dans son principe.

La carte 2 est destinée à être reçue de façon amovible dans un appareillage 22 tel que celui illustré schématiquement à la figure 2. A cette fin, l'appareillage présente un logement 24 formé par des éléments adaptés
15 26. De façon classique et connue en soi dans son principe, cet appareillage comprend au moins une source de lumière 28 telle qu'une source de rayonnement laser, et des moyens d'analyse et de traitement 30, 52 du rayonnement émanant de la carte. Ces moyens comprennent classiquement différents organes optiques tels que des lentilles, des filtres, des miroirs, etc.
20 ainsi que des organes aptes à convertir ces rayonnements sous forme électronique en vue de leur traitement. L'appareillage comprend également des moyens 32 nécessaires pour assurer une circulation d'un ou plusieurs fluides à l'intérieur de la carte. Ces moyens pourront notamment comprendre une ou plusieurs pompes. Une fois la carte reçue dans son logement, ces
25 moyens sont aptes à entrer en communication de fluide avec l'intérieur de la carte au moyen du ou des orifices qu'elle présente.

En référence à la figure 3 qui est une section perpendiculaire au plan général de la carte, la paroi avant 16 de la carte 2 comprend une face externe 34 de forme plane destinée à s'étendre en regard de la source 28
30 lorsque la carte est reçue dans le logement 24. La face interne 36 constituant la deuxième face principale de cette paroi a également une

forme plane sur la plus grande partie de sa surface mais présente une portion sphérique 38 en creux ménageant une cavité 39.

5 Cette portion sphérique 38 s'étend en regard du capillaire 8 et en regard de la fenêtre 20. Cette portion est recouverte par un revêtement adapté tel qu'un revêtement en métal de façon à former un miroir. Ce miroir constitue donc le dioptre formant la jonction entre le matériau de la paroi avant 16 et l'air emplissant la cavité 39. Le miroir est formé de sorte que le point C du capillaire s'étendant au centre de la fenêtre 20 occupe le centre de la sphère.

10 Dans le présent exemple, un orifice 40 est formé dans la paroi avant 16, dans la zone du miroir 38 s'étendant au droit du capillaire 8 suivant l'épaisseur e . Compte tenu de la forme du miroir, cette zone est celle de la paroi 16 où son épaisseur est la plus faible. Dans l'appareillage 22, la source 28 est positionnée de sorte que, lorsque la carte 2 est reçue dans le logement 24, un rayon 42 émis par la source traverse la paroi 16 au niveau
15 de l'orifice 40 pour venir intercepter le capillaire 8 au centre C de la fenêtre 20 c'est-à-dire au foyer du miroir 38.

La paroi arrière 18 présente une face interne 44 présentant une protubérance 46 apte à remplir la découpe de la paroi intermédiaire arrière
20 14 correspondant à la fenêtre 20. La paroi arrière 18 présente en outre une face externe arrière 46. La plus grande partie de cette face est formée par une zone plane. Elle comprend en outre une zone sphérique bombée 48 s'étendant en saillie de la zone plane. Cette zone 48 forme une lentille s'étendant en regard de la fenêtre et dont le foyer se trouve au point du capillaire 8 apte à recevoir le rayon incident 42. Le capillaire 8 est donc
25 interposé entre le miroir 38 d'une part et la lentille 48 d'autre part. La lentille 48 est une lentille convergente. Dans le mode de réalisation de la figure 3, le rayon incident 42 est essentiellement perpendiculaire au plan de la carte.

L'appareillage comprend également des moyens tels qu'un miroir 50
30 disposés au voisinage des moyens de traitement 30, dans le trajet du rayon incident 42 émis par la source 28, et aptes à dévier vers un dispositif adapté

non illustré la fraction du rayon incident ayant traversé le capillaire sans avoir été sensiblement déviée par celui-ci. En effet, cette fraction que nous appellerons fraction transmise ne comprend pratiquement aucune information exploitable et doit donc être évacuée sans gêner l'analyse des autres fractions.

En fonctionnement, lorsque la carte 2 est reçue dans le logement, le rayon incident 42 de la source 28 traverse l'orifice 40 et vient frapper le capillaire 8 contenant l'échantillon en cours d'analyse au point qui correspond au centre du miroir 38 et au foyer de la lentille 48.

La fraction transmise de ce rayon traverse la carte et est évacuée par le miroir 50.

Une autre partie de ce rayon est diffractée lors des interaction avec les particules de l'échantillon durant son passage dans le capillaire. Cette diffraction a lieu suivant un angle solide de quelques stéradians de part et d'autre du faisceau transmis. Cette partie contient des informations lumineuses relatives à la taille des particules dans l'échantillon et peut donc être utilement analysée. Cette fraction traverse la paroi arrière 18. Les rayons qui la constituent sont initialement divergents. Leur orientation est modifiée au passage de la lentille 48 qui transforme par exemple cette fraction en un rayonnement parallèle ou de divergence réduite. Sur la figure 3, la fonction de la lentille 48 a également été illustrée par la flèche 48 conformément à la symbolisation classique. L'ensemble du faisceau diffracté initialement suivant un angle solide faible (typiquement compris entre 0,5 et 15 stéradians) est donc collecté pour être envoyé aux moyens de traitement 52 via le miroir 50.

On a illustré à la figure 7 une vue de la face 53 de l'organe 52 recevant le rayonnement.. Cette face a une forme générale circulaire. Elle présente à mi-hauteur une barre 55 d'obscuration laser s'étendant sur toute la largeur de la face. Cette barre comprend des détecteurs 57 d'intensité de lumière laser directe, ici au nombre de trois, espacés les uns de autres.

Une fraction du rayon incident 42 est également diffusée suivant un grand angle solide autour du point d'incidence du rayon sur le capillaire, et même le plus souvent dans tout l'espace, c'est-à-dire sur un angle solide de 4π stéradians. Une partie de cette fraction diffusée vers la lentille émerge de la carte à travers la lentille 48 de sorte qu'elle est également collectée et envoyée vers les moyens de traitement 30. Une autre partie de cette fraction diffusée est orientée en direction du miroir 38 qui la réfléchit au centre du capillaire, ce qui entraîne sa collecte par la lentille 48 puis par les moyens de traitement 30. Une très grande partie du faisceau diffusé se trouve donc envoyée directement ou indirectement vers les moyens de traitement 30.

Les composantes formant le faisceau diffusé pourront être séparées les unes des autres et mesurées par exemple à la longueur d'onde du laser et à la ou aux longueurs de la fluorescence caractéristiques des marqueurs de fluorescence utilisés dans le cadre de l'analyse et résultant du passage du rayon dans le capillaire.

L'ensemble comprenant l'appareillage 22 et la carte 2 pourra comprendre des organes optiques 54 disposés entre la source 28 et l'orifice 40, par exemple des lentilles convergentes aptes à focaliser le rayon incident sur le capillaire. Ces organes pourront être ou bien fixés à demeure sur l'appareillage ou bien fixés à demeure sur la carte 2 en étant intégrés à celle-ci.

La séparation des différentes composantes des faisceaux diffractés et diffusés pourra se faire au moyen d'organes classiques intégrés à l'appareillage tels que miroirs séparateurs, filtres, réseaux ou prismes. La quantification de chaque composante pourra s'effectuer au moyen de photodétecteurs de sensibilité appropriée.

Le miroir 38 permet de recueillir la lumière rétro diffusée et de la renvoyer en superposition de la lumière diffusée directement vers la lentille, vers l'avant ce qui permet de doubler l'intensité du flux.

L'orifice 40 permet de donner une grande surface au miroir sans que le rayon incident ne constitue un obstacle. La présence de l'orifice 40 dans le

miroir 38 permet également de vérifier que le positionnement de la carte 2 dans son logement 24 est correct. En effet, on peut prévoir par exemple entre le miroir 50 et les moyens d'analyse 52 tel qu'illustré (ou encore au sein des moyens 52 eux-mêmes) des moyens 58 pour mesurer l'intensité du flux lumineux réfléchi par le miroir 50 et reçu par cet organe. On peut également prévoir au niveau de la source 28 des moyens pour mesurer l'intensité d'un flux lumineux constitué par la fraction du rayon incident 42 éventuellement réfléchi par le pourtour de l'orifice 40. Lorsque le positionnement de la carte dans son logement est correct, le flux lumineux reçu par l'organe 58 devra être maximal tandis que le flux lumineux réfléchi par le pourtour de l'orifice sur la source 28 sera minimal. En revanche, si le positionnement de la carte est erroné, l'orifice 40 ne se trouve pas précisément en regard de la source 28. Dans ces conditions, l'intensité lumineuse reçue par l'organe 58 n'est pas maximale tandis que l'intensité réfléchie par le pourtour de l'orifice vers la source n'est pas minimale. Le contrôle du positionnement de la carte dans l'appareillage peut naturellement être automatisé pour servir à un système d'auto optimisation.

En l'espèce, le rayon laser a au niveau du point d'illumination c en section une forme d'ellipse aplatie ayant un grand axe (inscrit dans le plan de la figure 3) compris entre 60 et 100 micromètres, voire entre 20 et 100 μm , et un petit axe (perpendiculaire au plan de la figure) compris entre 10 et 20 micromètres, voire entre 3 et 20 μm . Les cellules ou les particules faisant l'objet de l'analyse par cytométrie pourront avoir des dimensions comprises entre 0,1 et 20 micromètres.

La plus grande dimension transversale du capillaire 8 traversé par le rayon, éventuellement son diamètre s'il a une section transversale circulaire, pourra être de l'ordre de 100 micromètres. Il pourra plus généralement être compris entre 50 micromètres et 1 millimètre. Tel qu'illustré à la figure 3, ce conduit 8 ici présente une section rectangulaire dans un plan perpendiculaire à son axe longitudinal. Cette section a ici une largeur comprise entre 20 et 200 μm et une longueur comprise entre 50 μm et 1 mm.

Les feuilles formant l'intérieur de la carte notamment formant la paroi 10 pourront être constituées dans le matériau connu sous l'appellation mylar. Les parois intermédiaires et les parois externes pourront être formées en verre ou en matière plastique telle que du PMMA ou du polycarbonate.

5 La source 28 pourra être de faible puissance (par exemple comprise entre 10 milliwatts et 100 milliwatts, ou encore entre 1 mW et 25 mW), ce qui permet d'en réduire le coût. La faible puissance a également pour avantage de simplifier les moyens à mettre en œuvre pour dévier et absorber le rayon transmis (organes 50 et 58) ainsi que pour éliminer les rayons parasites
10 éventuels.

Dans une variante de réalisation, on pourra envisager de remplir la cavité 39 avec un matériau présentant un indice de réfraction différent de l'indice de l'air. Ce matériau pourra par exemple être un gel connu en lui-même pour son indice avantageux. Un tel matériau permet de favoriser
15 l'orientation des rayons lors de leurs réflexions dans la cavité.

On a illustré à la figure 4 un deuxième mode préféré de réalisation de l'invention. L'appareillage est identique à celui du premier mode. Seul est modifiée la carte 102. La paroi arrière 18 a la même forme que dans le mode de la figure 3. La paroi avant 116 a une forme généralement symétrique de
20 celle de la paroi arrière 18 par rapport au plan médian s'étendant dans l'épaisseur de la carte. En d'autres termes, la face interne 136 présente cette fois une protubérance venant occuper la fenêtre 20. De plus, la face externe 134 présente une portion sphérique 138 s'étendant en saillie de la zone plane de cette face. La portion 138 est recouverte d'un revêtement tel qu'une
25 métallisation apte à lui conférer des propriétés réfléchissantes de façon à en faire un miroir. Le miroir 138 est donc formé par le dioptré constituant la jonction entre la paroi 116 et l'air ambiant. Toutefois, à l'inverse de l'agencement du mode de réalisation de la figure 3, la paroi 116 est interposée entre l'air ambiant et le capillaire 8 tandis que dans le précédent
30 mode la cavité remplie d'air était interposée entre la paroi et le capillaire. Ce mode de réalisation diffère donc du précédent notamment en ce que le

revêtement 138 s'étend cette fois à l'extérieur de la carte et non plus à l'intérieur

Le revêtement 138 présente une discontinuité 140 au droit du point C du capillaire 8 occupant le centre de la fenêtre 20, suivant l'épaisseur de la carte. Cette discontinuité s'étend au même endroit que l'orifice 40 dans le mode de réalisation de la figure 3.

Le fonctionnement est sensiblement inchangé par rapport au mode précédent. Ainsi le rayon émanant de la source 28 pénètre dans la carte à travers la zone 140 de la paroi 116 non couverte de revêtement pour venir frapper le capillaire 8. La fraction axiale est transmise comme précédemment vers les organes 52 et 58. La fraction diffractée aux petits angles passe à travers la lentille puis est traitée par les moyens 52. Enfin, la fraction diffusée aux grands angles passe par la lentille et est traitée par les moyens 30 tandis qu'une fraction rétrodiffusée traverse la paroi 116 et est réfléchiée par le miroir 138 qui comme celui du premier mode est centré sur le capillaire. Les rayons sont donc réfléchis vers le foyer de la lentille, collectés par celle-ci, puis traités par les moyens 30.

Ces deux modes de réalisation ont toutefois pour inconvénient que la fraction transmise suit le même trajet qu'une partie significative de la fraction diffusée aux grands angles. Par conséquent, éliminer la fraction transmise pour ne pas perturber l'analyse entraîne l'élimination concomitante de cette partie de la fraction diffusée. De plus, des réflexions parasites du rayon incident sur les parois du capillaire et les parois de la carte demeurent dans le trajet des rayons mesurés et peuvent perturber l'analyse.

Le mode de réalisation qui va être décrit maintenant en référence aux figures 5 et 6 est à cet égard plus avantageux.

Ce mode de réalisation est très proche du mode de la figure 4 dans lequel la discontinuité sur le miroir est formée par une interruption du revêtement formant le miroir externe. Dans ce troisième mode de réalisation, la discontinuité 240 de la carte 202 ne s'étend au droit du centre C de fenêtre suivant l'épaisseur e mais est décalée vers un bord du miroir comme

le montre la figure 5. Ainsi, la droite s'étendant depuis cette discontinuité 240 jusqu'au centre C de la fenêtre occupé par le capillaire est inclinée suivant un angle aigu par rapport à la direction longitudinale du capillaire.

Dans l'appareillage, la position de la source 28 est modifiée en conséquence. Cette fois, l'axe de la source est sécant avec l'axe 31 des moyens de traitement 30 au centre c de la fenêtre. La source ne s'étend plus directement en regard des moyens 30 ni coaxialement à ceux-ci. La source est disposée de sorte que, lorsque la carte est convenablement positionnée dans son logement, le rayon 42 traverse la discontinuité 240 pour arriver au centre C de la fenêtre dans le capillaire. De même, l'organe 52 destiné à recevoir une fraction du rayon diffracté ne s'étend plus en regard des moyens 30 coaxialement à ceux-ci mais se trouve dans l'alignement de la source, de la discontinuité 240 et du centre C de la fenêtre.

Une zone centrale de la lentille de très grande surface se trouve donc en regard des moyens 30 sans aucun obstacle entre ceux-ci de sorte que tous les rayons traversant cette zone peuvent être recueillis pour être traités. Cet agencement permet de faire en sorte que l'angle solide 260 correspondant à la fraction du rayon recueillie par les organes 52 et 58 s'étend totalement en dehors de l'angle solide 262 correspondant à la fraction du rayonnement (grands angles) recueillie par les moyens 30.

La figure 5 illustre une section de la carte dans un plan perpendiculaire au plan général de la carte. Le capillaire s'étend dans le plan de la section, contrairement aux cas des figures 3 et 4. On remarque sur cette figure que la source 28 est disposée de sorte que le rayon 42 s'étend dans ce plan. Il n'est pas strictement nécessaire que le rayon s'étende dans ce plan. Ainsi, on pourra obtenir la séparation des angles solides 260 et 262 en disposant la source 28 en dehors du plan de la figure 5 tout en prévoyant la discontinuité 240 au voisinage d'un bord du miroir 238. Toutefois, la disposition de la source 28 dans ce plan permet de recueillir une fraction importante et très significative du faisceau diffusé et diffracté.

De plus, il est avantageux que l'angle α illustré sur la figure 6, formé entre le rayon incident 42 et l'axe 64 du capillaire, soit sensiblement inférieur à 90° pour faire en sorte qu'au moins une partie importante 66 du faisceau transmis 68 demeure piégée dans le capillaire 8 par réflexion sur la face interne du capillaire, celui-ci formant ainsi un guide d'ondes. Il s'ensuit que la fraction 70 du faisceau transmis émergeant effectivement de la carte a une intensité d'autant plus réduite et est donc d'autant plus facile à éliminer. Cet agencement permet également de réduire sensiblement le rayonnement parasite généré au cours de l'analyse. Dans le mode de réalisation de la figure 5, l'angle α est égal à 45° . Il sera avantageusement compris entre 30° et 50° .

De surcroît, il est préférable de rapprocher la source 28 d'une partie amont du capillaire 8 comme illustré sur la figure 5 plutôt que d'une partie aval de ce dernier par référence au sens d'écoulement du fluide dans le capillaire illustré par la flèche 72. En effet, de cette façon le rayonnement piégé dans le capillaire est envoyé vers une fraction de fluide aval qui a déjà été analysée.

Dans l'agencement contraire, une partie du rayonnement serait envoyée vers les fractions amont et risquerait de réagir par avance avec les fluorochromes présents dans le liquide ou autres substances destinées à interagir avec le rayonnement incident et par suite risquerait de fausser l'analyse.

Des particules à analyser telles que des cellules ou des macromolécules ont été illustrées sur la figure 6 sous la forme de billes défilant l'une après l'autre dans le capillaire 8 conformément au principe de la cytométrie de flux.

Ce mode de réalisation fonctionne sensiblement comme les précédents. Le rayonnement incident 42 pénètre dans la carte à travers la discontinuité 240 et arrive dans le capillaire au centre de la fenêtre. Une fraction 66 du rayonnement transmis 68 reste piégée dans le capillaire tandis qu'une fraction 70 est traitée et éliminée par les organes 52 et 58.. Une

fraction diffractée 260 du rayonnement est collectée par la lentille 48 et reçue par les moyens de traitement 52. Une fraction du rayonnement diffusée vers la lentille est reçue par les moyens 30. La fraction diffusée vers le miroir est réfléchie par le miroir 238 au centre de la fenêtre et collectée par la lentille 48 de la même façon.

Le dispositif 2 pourra être jetable et à usage unique. Il pourra être fabriqué en grande série. Le capillaire pourra être formé par la superposition des différentes feuilles se trouvant au centre de la carte. Alternativement, il pourra s'agir d'un capillaire individuel, par exemple en verre ou en quartz.

La carte pourra comprendre un ou plusieurs organes optiques tels que miroirs, lentilles, prismes, réseaux etc.... Un ou plusieurs de ces éléments pourront être d'une seule pièce avec l'une des parois externes ou internes de la carte. Un ou plusieurs de ces éléments pourront être rapportés sur la carte à demeure. Dans une variante du mode de réalisation de la figure 5, on pourra prévoir un miroir adjacent à une cavité comme dans le mode de la figure 3.

Le dispositif selon l'invention permet de collecter une grande quantité de la lumière émergeant du capillaire. Le miroir et la lentille étant fixés à demeure sur la carte dans les modes de réalisation ci-dessus, leur centrage par rapport au capillaire est effectué, une bonne fois pour toutes, au montage.

Dans les modes de réalisation des figures 4 et 5, et en partie dans le mode de réalisation de la figure 3, le confinement des organes optiques autour du capillaire sans présence d'air permet de réduire les problèmes liés à la présence de poussière parasite.

Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans sortir du cadre de celle-ci.

L'invention pourra être mise en œuvre lors d'analyses menées au moyen de techniques autres que la cytométrie de flux. Elle pourra par exemple être mise en œuvre dans le cadre d'une technique d'électrophorèse.

Bien que l'on ait décrit les modes de réalisation ci-dessus en référence à une source laser, le rayonnement incident pourra être de natures variées. Il pourra s'agir de lumière ordinaire, de lumière non laser, de lumière non cohérente, de lumière non monochromatique, de lumière fluorescente, ultraviolette, ou d'une onde de nature non lumineuse voire non électromagnétique (onde sonore, rayonnement gamma, rayon x, ...) etc.....

L'invention pourra être mise en œuvre dans un dispositif recevant les échantillons de façon fixe et non pas amovible. Le fluide pourra être statique plutôt que mobile. Le fluide pourra être un fluide non aqueux tel qu'un solvant ou une huile. On pourra mettre en œuvre l'invention dans certaines circonstances sans présence d'un fluide. Ainsi l'invention pourra être utilisée avec un capillaire comprenant un principe actif solide.

On pourra également prévoir dans une variante du mode de réalisation de la figure 3 que l'orifice 40 se trouve à proximité d'une zone amont du capillaire suivant un agencement de la source 28 semblable à celui de la figure 5.

Indépendamment de la présence de la discontinuité, on pourra prévoir un dispositif tel qu'une carte, comprenant un réceptacle et un miroir (par exemple de forme sphérique) fixé au dispositif. Ce dispositif pourra comprendre en outre un organe optique tel qu'une lentille disposé de sorte que le réceptacle s'étend entre le miroir et la lentille conformément aux modes de réalisation illustrés.

REVENDECATIONS

1. Dispositif (2 ;102 ;202) pour l'analyse d'un échantillon au moyen d'un rayon lumineux comprenant un réceptacle d'échantillon (8) et un miroir, caractérisé en ce que le miroir (38 ;138 ;238) présente une discontinuité (40 ;140 ;240) de sorte qu'un rayon lumineux (42) peut traverser le miroir pour arriver jusqu'au réceptacle (8).

2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que le miroir (38 ;138 ;238) est fixé au réceptacle.

3. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il comprend une paroi externe (16 ;116) définissant le miroir.

4. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le miroir est rapporté sur une paroi externe du dispositif.

5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il a une forme essentiellement plate.

6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le réceptacle (8) s'étend parallèlement à une face principale (34 ;134) du dispositif, le miroir (38 ; 138 ;238) s'étendant au droit du réceptacle suivant une épaisseur (e) du dispositif.

7. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la discontinuité (40 ;140) se trouve au droit du réceptacle suivant une épaisseur (e) du dispositif.

8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la discontinuité (240) est disposée de sorte que le rayon lumineux (42) est incliné par rapport à une épaisseur (e) du dispositif.

9. Dispositif selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est agencé pour qu'un fluide s'écoule dans le réceptacle dans un sens prédéterminé (72), la discontinuité (240) se trouvant dans une moitié amont du miroir (238) par référence au sens d'écoulement.

10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend un substrat (16) ayant une face (38) formant le miroir, cette face étant en contact avec un milieu différent de celui du substrat et s'étendant entre le substrat (16) et le réceptacle (8).

5 11. Dispositif selon la revendication 10, caractérisé en ce que la face (38) forme une cavité interne (39) du dispositif.

12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il comprend un substrat ayant une face (138 ;238) formant le miroir et s'étendant en contact avec un milieu différent de celui du substrat, le substrat (116) s'étendant entre la face (138 ;238) et le réceptacle (8).

13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 10 ou 12, caractérisé en ce que le milieu est un gaz.

14. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que le miroir (38 ; 138 ;238) a une forme en portion de sphère.

15. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisé en ce qu'il est agencé pour que le rayon (42) émerge du dispositif d'un côté du réceptacle (8) opposé au miroir (38 ;138 ;238).

20 16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il présente en outre un organe optique (48) fixé au réceptacle.

17. Dispositif selon la revendication 16, caractérisé en ce que le réceptacle (8) s'étend entre le miroir (38 ;138 ;238) et l'organe optique.

25 18. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 16 ou 17, caractérisé en ce qu'il comprend une paroi externe (18) définissant l'organe optique (48).

19. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisé en ce que le réceptacle (8) a une forme allongée.

30 20. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, caractérisé en ce qu'il comprend un réservoir de fluide (6).

21. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 20, caractérisé en ce que l'échantillon comprend un fluide.

22. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un dispositif d'analyse par cytométrie de flux.

5 23. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 22, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un dispositif microfluidique.

24. Ensemble pour l'analyse d'un échantillon comprenant un dispositif (2 ; 102 ; 202) et un appareillage (22) présentant un logement (24) de réception amovible du dispositif et une source de lumière (28),
10 caractérisé en ce que le dispositif est conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 23, la source étant apte à émettre un rayon lumineux (42) traversant le miroir (38 ; 138 ; 238) pour arriver jusqu'au réceptacle (8) lorsque le dispositif est dans le logement.

25. Ensemble selon la revendication 24, caractérisé en ce que
15 l'appareillage comprend des moyens d'analyse (30, 52) du rayon (42) disposés de sorte que le dispositif (2) s'étend entre la source (28) et les moyens d'analyse lorsque le dispositif est dans le logement (24).

26. Ensemble selon l'une quelconque des revendications 24 à 25, caractérisé en ce qu'il comprend des moyens pour analyser un rayonnement
20 provenant directement ou indirectement de la source de façon à déterminer si le dispositif est reçu à une position prédéterminée dans le logement.

1 / 3

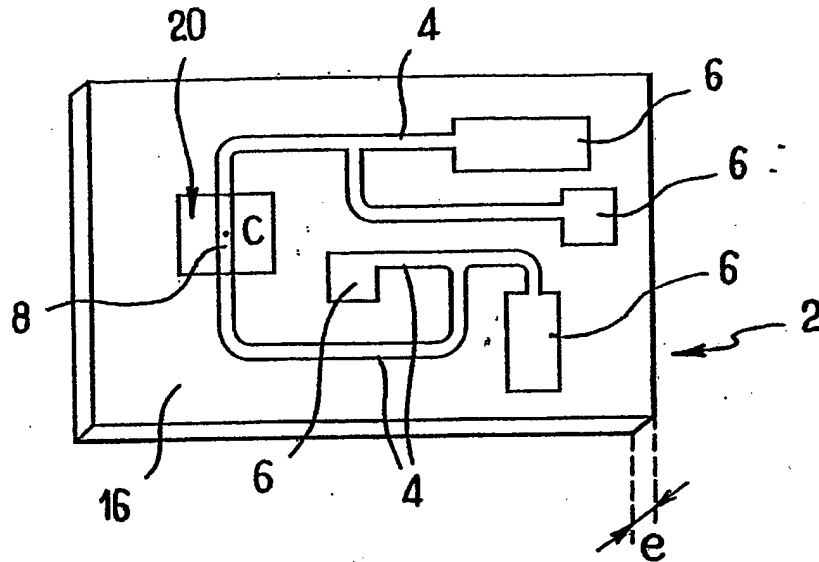


FIG. 1

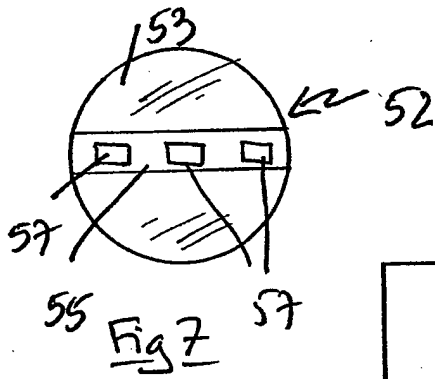


Fig 7

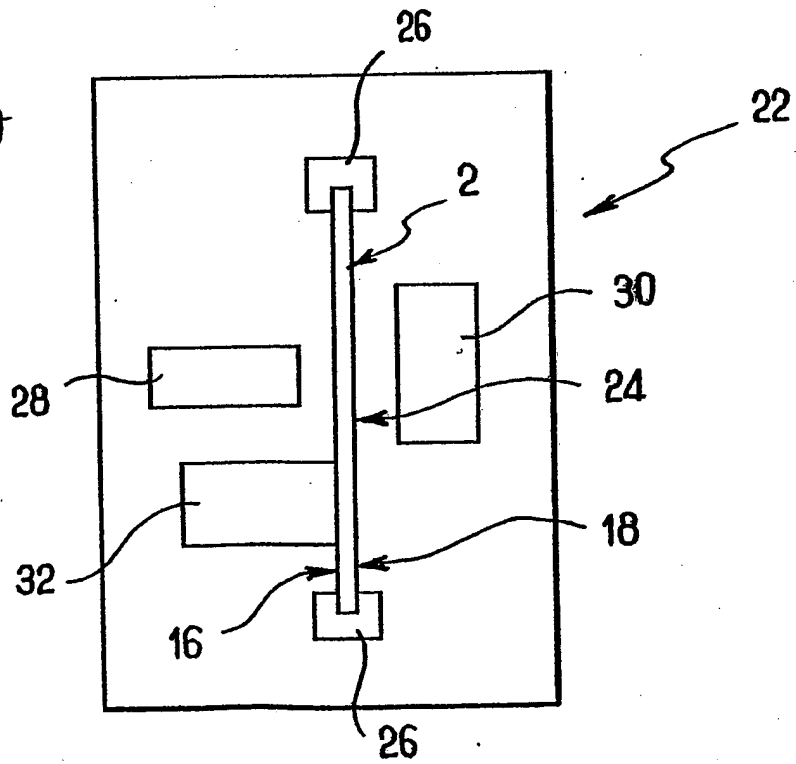


FIG. 2

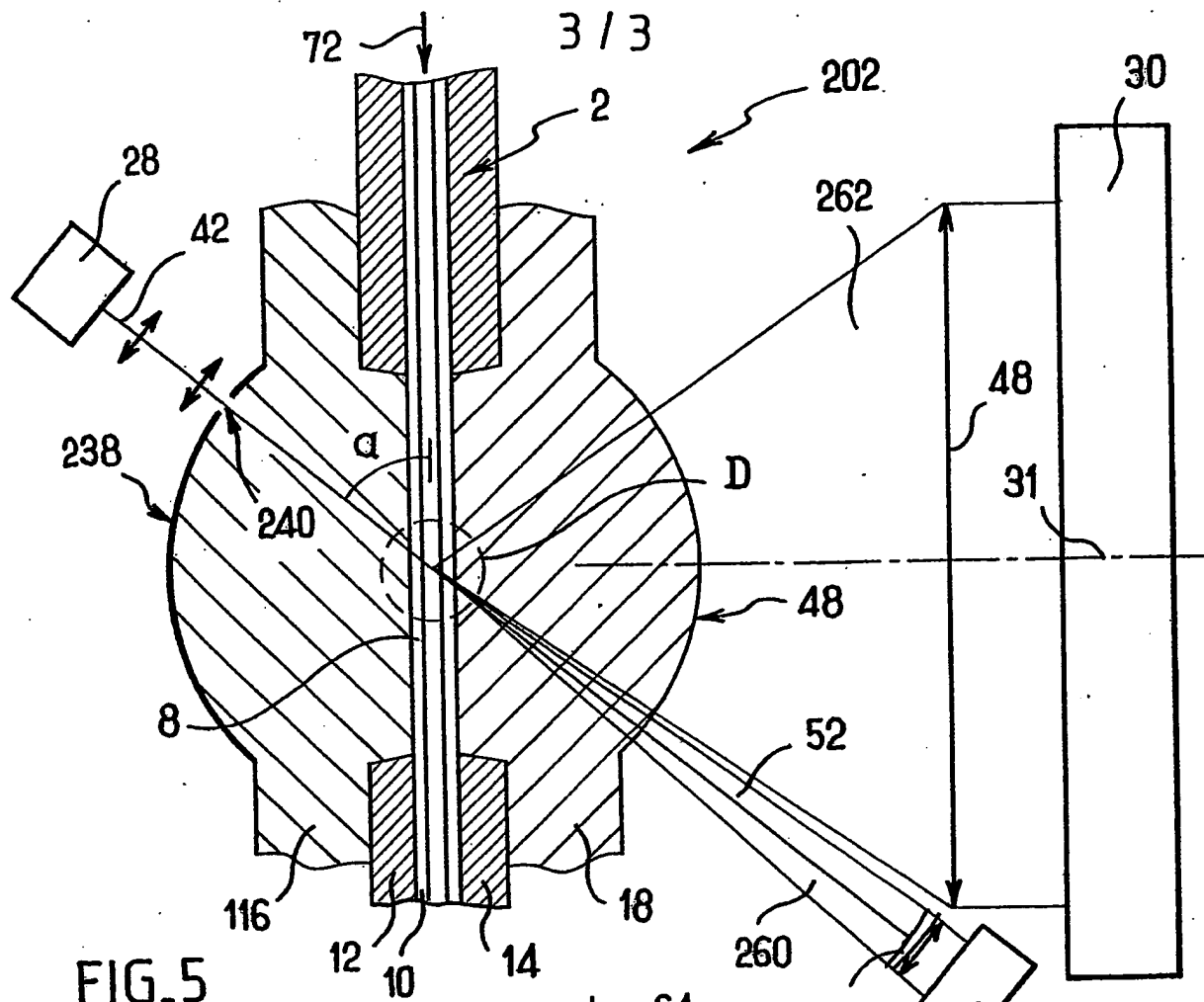
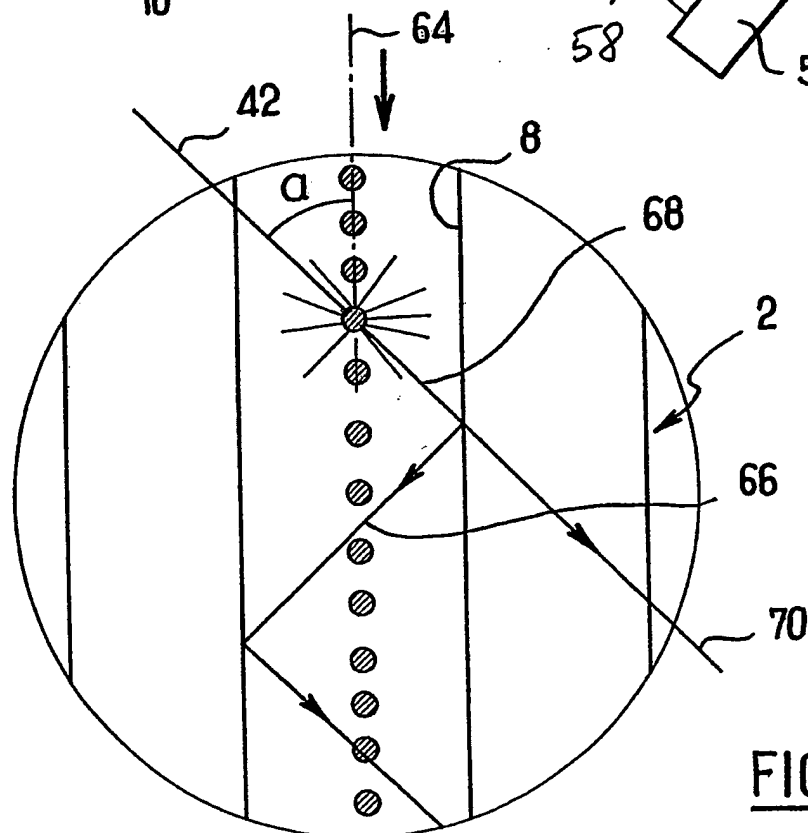


FIG. 5



FIG_6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 02/02791
02/02791A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N15/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N G02B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 4 702 598 A (BOEHMER RALPH M) 27 October 1987 (1987-10-27) column 1, line 5 -column 1, line 24 column 2, line 38 -column 3, line 12 column 3, line 44 -column 4, line 22 figures 1-6 ---	1-4, 6, 7, 19-22, 24 5, 10-14, 16, 18, 23, 25
X Y	US 4 189 236 A (BRUNSTING ALBERT ET AL) 19 February 1980 (1980-02-19) column 2, line 59 -column 2, line 68 column 5, line 21 -column 7, line 20 figures 1-10 --- -/-	1-4 12, 13, 16, 18, 25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 January 2003

Date of mailing of the international search report

14/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No.
PCT/FR 02/02791

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 058 939 A (CALIPER TECHN CORP) 13 December 2000 (2000-12-13) cited in the application	5,10-13, 23
Y	& US 6 100 541 A (NAGLE ET AL.) 8 August 2000 (2000-08-08) column 5, line 55 -column 6, line 54 figures 1-4	5,10-13, 23
Y	--- US 3 989 381 A (FULWYLER MACK J) 2 November 1976 (1976-11-02) column 3, line 38 -column 3, line 61 column 4, line 45 -column 4, line 59 figures 1,2 -----	14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 92/02791
92/02791

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4702598	A	27-10-1987	NONE	
US 4189236	A	19-02-1980	CA 1126977 A1	06-07-1982
			DE 2910030 A1	04-10-1979
			FR 2420752 A1	19-10-1979
			GB 2016734 A	26-09-1979
			JP 54130186 A	09-10-1979
EP 1058939	A	13-12-2000	US 6100541 A	08-08-2000
			AU 747642 B2	16-05-2002
			AU 2873899 A	15-09-1999
			CA 2321718 A1	02-09-1999
			EP 1058939 A1	13-12-2000
			US 2002092973 A1	18-07-2002
			WO 9944217 A1	02-09-1999
			US 6316781 B1	13-11-2001
US 3989381	A	02-11-1976	DE 2619675 A1	18-11-1976
			FR 2325038 A1	15-04-1977
			JP 51136475 A	25-11-1976

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/02791

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 G01N15/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 G01N G02B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X Y	US 4 702 598 A (BOEHMER RALPH M) 27 octobre 1987 (1987-10-27) colonne 1, ligne 5 - colonne 1, ligne 24 colonne 2, ligne 38 - colonne 3, ligne 12 colonne 3, ligne 44 - colonne 4, ligne 22 figures 1-6 ---	1-4, 6, 7, 19-22, 24 5, 10-14, 16, 18, 23, 25
X Y	US 4 189 236 A (BRUNSTING ALBERT ET AL) 19 février 1980 (1980-02-19) colonne 2, ligne 59 - colonne 2, ligne 68 colonne 5, ligne 21 - colonne 7, ligne 20 figures 1-10 --- -/--	1-4 12, 13, 16, 18, 25



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 janvier 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/01/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Koch, A

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 1 058 939 A (CALIPER TECHN CORP) 13 décembre 2000 (2000-12-13) cité dans la demande	5,10-13, 23
Y	& US 6 100 541 A (NAGLE ET AL.) 8 août 2000 (2000-08-08) colonne 5, ligne 55 -colonne 6, ligne 54 figures 1-4 ---	5,10-13, 23
Y	US 3 989 381 A (FULWYLER MACK J) 2 novembre 1976 (1976-11-02) colonne 3, ligne 38 -colonne 3, ligne 61 colonne 4, ligne 45 -colonne 4, ligne 59 figures 1,2 -----	14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

nande internationale No

PCT/FR 02/02791

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4702598	A	27-10-1987	AUCUN	
US 4189236	A	19-02-1980	CA 1126977 A1	06-07-1982
			DE 2910030 A1	04-10-1979
			FR 2420752 A1	19-10-1979
			GB 2016734 A	26-09-1979
			JP 54130186 A	09-10-1979
EP 1058939	A	13-12-2000	US 6100541 A	08-08-2000
			AU 747642 B2	16-05-2002
			AU 2873899 A	15-09-1999
			CA 2321718 A1	02-09-1999
			EP 1058939 A1	13-12-2000
			US 2002092973 A1	18-07-2002
			WO 9944217 A1	02-09-1999
			US 6316781 B1	13-11-2001
US 3989381	A	02-11-1976	DE 2619675 A1	18-11-1976
			FR 2325038 A1	15-04-1977
			JP 51136475 A	25-11-1976